ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Skyclarys 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de omaveloxolona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula dura opaca con "RTA 408" impreso en el cuerpo de color verde claro en tinta blanca y "50" impreso en la tapa de color azul en tinta blanca. Las cápsulas (tamaño 0) miden 21,7 ± 0,3 mm de longitud, y el diámetro exterior de la tapa es de 7,64 ± 0,06 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Skyclarys está indicado para el tratamiento de la ataxia de Friedreich en adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con omaveloxolona debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con ataxia de Friedreich.

Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de omaveloxolona (3 cápsulas duras de 50 mg cada una) una vez al día.

El medicamento eliminado por emesis no se debe sustituir con una dosis adicional.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis se debe tomar de la forma habitual al día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis para el tratamiento concomitante

La posología recomendada para el uso concomitante de omaveloxolona con inhibidores o inductores potentes o moderados del citocromo P450 (CYP) 3A4 se describe en la Tabla 1 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Tabla 1: Modificaciones posológicas recomendadas de omaveloxolona con el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Clase de fármaco concomitante	Recomendación posológica
Inhibidor potente del CYP3A4	Se recomienda evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar la administración conjunta: • Reducir la dosis de Skyclarys a 50 mg una vez al día con un seguimiento estrecho para detectar reacciones adversas. • Si aparecen reacciones adversas, se debe interrumpir la coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4.
Inhibidor moderado del CYP3A4	Se recomienda evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar la administración conjunta: • Reducir la dosis de Skyclarys a 100 mg una vez al día con un seguimiento estrecho para detectar reacciones adversas. • Si aparecen reacciones adversas, reducir aún más la dosis de Skyclarys a 50 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

La dosis se debe reducir a 100 mg una vez al día con un seguimiento estrecho para detectar reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Si aparecen reacciones adversas, se debe considerar una reducción de la dosis a 50 mg una vez al día.

Se debe evitar el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal moderada o grave en la farmacocinética de omaveloxolona (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Skyclarys en niños y adolescentes menores de 16 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Omaveloxolona se debe tomar con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Las cápsulas de Skyclarys se deben tragar enteras.

Para los pacientes que no puedan tragar las cápsulas enteras, las cápsulas de Skyclarys se pueden abrir y todo el contenido se puede espolvorear en 2 cucharadas de compota de manzana. Los pacientes deben tomar toda la mezcla de medicamento y alimento inmediatamente con el estómago vacío, al

menos 1 hora antes o 2 horas después de comer. No se debe guardar para un uso futuro (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aumento de las aminotransferasas

El tratamiento con omaveloxolona en ensayos clínicos con pacientes con ataxia de Friedreich se ha asociado con aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) (ver sección 4.8). Se notificaron aumentos de la aminotransferasa de ≥3 × el límite superior de la normalidad (LSN) en el 29,4 % de los pacientes durante el tratamiento, y los valores máximos se produjeron en la mayoría de los pacientes durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Los aumentos iniciales fueron seguidos por una tendencia a la normalización.

Los niveles de ALT, AST y bilirrubina se deben monitorizar antes de iniciar el tratamiento con omaveloxolona, mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, de forma periódica según indicación clínica. Si la ALT o la AST aumentan a >5 × el LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con omaveloxolona y repetir las pruebas de la función hepática lo antes posible. Si las anormalidades de laboratorio se estabilizan o remiten, se puede reanudar el tratamiento con omaveloxolona. Si la ALT o la AST aumentan a >3 × el LSN y la bilirrubina aumenta a >2 × el LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con omaveloxolona y repetir las pruebas de la función hepática. Se deben seguir realizando las pruebas según proceda. Cuando las anormalidades de laboratorio se estabilicen o remitan, se puede reanudar el tratamiento con Skyclarys con una monitorización adecuada de la función hepática.

Interacciones con otros medicamentos

Omaveloxolona se metaboliza principalmente por el CYP3A4 (ver sección 5.2). El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 puede aumentar significativamente la exposición sistémica de omaveloxolona (ver sección 4.5). Si el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 es inevitable, se debe considerar la reducción con monitorización de la dosis de omaveloxolona (ver sección 4.2).

El uso concomitante de omaveloxolona con inductores potentes o moderados del CYP3A4 puede disminuir significativamente la exposición de omaveloxolona (ver sección 4.5), lo que puede reducir la eficacia de omaveloxolona. Se debe advertir a los pacientes tratados con omaveloxolona que eviten el uso concomitante de inductores del CYP3A4 mientras toman omaveloxolona. Si es posible, se deben considerar medicamentos alternativos (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Alteraciones lipídicas

El tratamiento con omaveloxolona se ha asociado con aumentos del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuciones del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se deben evaluar los parámetros lipídicos antes de iniciar el tratamiento con omaveloxolona y se deben monitorizar periódicamente durante el tratamiento. Las alteraciones lipídicas se deben tratar de acuerdo con las guías clínicas habituales.

Aumento del péptido natriurético tipo B (PNB)

El tratamiento con omaveloxolona se ha asociado con incrementos del PNB, pero sin ningún aumento simultáneo de la presión arterial ni acontecimientos asociados de sobrecarga de líquidos o insuficiencia cardiaca congestiva. En el estudio 1, el 13,7 % de los pacientes tratados con Skyclarys presentaron un aumento del PNB con respecto al valor basal y un PNB por encima del LSN

(100 pg/ml), en comparación con el 3,8 % de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de aumento del PNB por encima de 200 pg/ml fue del 3,9 % en los pacientes tratados con Skyclarys. No está claro si los aumentos del PNB en el estudio 1 están relacionados con Skyclarys o con la enfermedad cardiaca asociada a la ataxia de Friedreich.

En un estudio con un compuesto similar en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC), se observó un exceso de acontecimientos de insuficiencia cardiaca debidos a la sobrecarga de líquidos entre los pacientes con ERC en estadio IV. El PNB basal >200 pg/ml y la hospitalización previa por insuficiencia cardiaca congestiva se identificaron como factores de riesgo de la insuficiencia cardiaca entre los pacientes con ERC en estadio IV, pero no en los pacientes con ERC en estadio 3b.

La cardiomiopatía y la diabetes mellitus son frecuentes en pacientes con ataxia de Friedreich. Se debe monitorizar el PNB antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva asociada a la sobrecarga de líquidos, como el aumento de peso repentino (≥1,4 kg en 1 día o ≥2,3 kg en 1 semana), el edema periférico y la dificultad para respirar. Si aparecen signos y síntomas de sobrecarga de líquidos, se debe monitorizar y tratar el PNB (o NT-proPNB) de acuerdo con la guía clínica habitual. El tratamiento con Skyclarys se debe interrumpir durante el tratamiento de la sobrecarga de líquidos. Si no se puede controlar adecuadamente la sobrecarga de líquidos, se debe suspender el tratamiento con Skyclarys. A criterio clínico, se recomienda encarecidamente un control más frecuente de los pacientes con una hospitalización reciente por sobrecarga de líquidos debida a una cardiomiopatía subyacente, ERC diabética en estadio IV u otras etiologías.

Disminución del peso corporal

El tratamiento con Skyclarys se ha asociado a leves disminuciones del peso corporal. Se debe informar a los pacientes que controlen su peso con regularidad. Se debe seguir evaluando al paciente si se produce una disminución del peso corporal sin causa aparente o clínicamente significativa.

Reacciones de hipersensibilidad

Skyclarys se asocia a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria y erupción (ver sección 4.8).
En el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 51 pacientes tratados con Skyclarys 150 mg/día durante 48 semanas, la frecuencia de acontecimientos de hipersensibilidad fue muy frecuente (≥1/10). Todos los acontecimientos fueron no graves, y todos los acontecimientos notificados en los participantes que recibieron omaveloxolona fueron de intensidad leve. El tiempo medio transcurrido hasta el inicio en el grupo de omaveloxolona fue de 135 días (mínimo: 3 días, máximo: 360 días, mediana: 95 días). También se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria y erupción, en el ámbito poscomercialización y en otros ensayos clínicos. En el ámbito poscomercialización, se ha notificado un caso grave de hipersensibilidad al medicamento. Todos los acontecimientos notificados en otros ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se deben adoptar las medidas adecuadas en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la hipersensibilidad.

Skyclarys contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Omaveloxolona es un sustrato del CYP3A4. La administración junto con inhibidores o inductores potentes o moderados del CYP3A4 afectará a la farmacocinética de omaveloxolona.

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de omaveloxolona

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4
En un ensayo clínico, la administración de Skyclarys junto con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó el área bajo la curva (AUC_{0-inf}) y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) aproximadamente 4 veces y 3 veces, respectivamente. En un ensayo clínico con sujetos sanos, la administración junto con verapamilo (120 mg una vez al día) aumentó el AUC y la $C_{máx}$ en 1,24 veces y 1,28 veces, respectivamente. Verapamilo es un conocido inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor del transportador de la P-gp. Si el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 es inevitable, se debe considerar la reducción con monitorización de la dosis de Skyclarys (ver las secciones 4.2 y 4.4). Algunos ejemplos de inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 son claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ciprofloxacino, ciclosporina, fluconazol y fluvoxamina.

Dado que el pomelo y el zumo de pomelo son inhibidores del CYP3A4, se debe advertir a los pacientes que eviten consumir estos alimentos mientras toman Skyclarys (ver sección 4.4).

Inductores potentes o moderados del CYP3A4
En un ensayo clínico, la administración de omaveloxolona junto con efavirenz, un inductor moderado del CYP3A4, disminuyó el área bajo la curva (AUC_{0-inf}) y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en aproximadamente un 49 % y un 38 %, respectivamente. Debido a la posible pérdida de eficacia, se debe advertir a los pacientes tratados con Skyclarys que eviten el uso de inductores potentes o moderados del CYP3A4 mientras toman Skyclarys y se deben considerar alternativas si es posible. Algunos ejemplos de inductores potentes o moderados del CYP3A4 son carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan y efavirenz.

Efecto de la omaveloxolona en otros medicamentos

En los ensayos clínicos con omaveloxolona 150 mg en sujetos sanos se evaluaron los siguientes:

Sustratos del CYP3A4
El AUC de midazolam, un sustrato del CYP3A4, se redujo en aproximadamente un 45 % cuando se administró junto con omaveloxolona, lo que indica que omaveloxolona es un inductor débil del CYP3A4 y puede reducir la exposición de los sustratos del CYP3A4. El uso concomitante con Skyclarys puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe informar a las pacientes que eviten el uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados (p. ej., píldora, parche, anillo), implantes y píldoras de progestágeno solo (ver sección 4.6).

Sustratos del CYP2C8
El AUC de repaglinida, un sustrato del CYP2C8, se redujo aproximadamente un 35 % cuando se administró junto con omaveloxolona, lo que indica que omaveloxolona es un inductor débil del CYP2C8 y puede reducir la exposición de los sustratos del CYP2C8.

Sustratos del CYP2C19
El AUC de omeprazol, un sustrato del CYP2C19, se redujo aproximadamente un 34 % cuando se administró de forma concomitante con omaveloxolona, lo que indica que omaveloxolona es un inductor débil del CYP2C19 y puede reducir la exposición de los sustratos del CYP2C19.

Sustratos de la BCRP
El AUC de rosuvastatina, un sustrato de la BCRP y la OATP1B1, se redujo aproximadamente un 30 % cuando se administró junto con omaveloxolona, lo que indica que omaveloxolona es un inductor débil de la BCRP y puede reducir la exposición de los sustratos de la BCRP.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de omaveloxolona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Skyclarys durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Las pacientes deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos antes de comenzar el tratamiento con Skyclarys, durante el tratamiento y durante 28 días tras la interrupción del tratamiento.

Skyclarys puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Se debe informar a las pacientes que eviten el uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados (p. ej., píldora, parche, anillo). Se debe informar a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales que utilicen un método anticonceptivo alternativo (p. ej., un sistema intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativos) durante el uso concomitante y durante 28 días después de la interrupción de Skyclarys.

Lactancia

En un estudio clínico sobre lactancia, se demostró que omaveloxolona se excreta en la leche materna, y se determinó una dosis relativa media mínima (<2 %) para el lactante del 0,37 % tras una dosis oral única de 150 mg de omaveloxolona (ver sección 5.2). Se desconoce la concentración plasmática de omaveloxolona en los niños lactantes.

No existe experiencia clínica en niños lactantes y no se puede excluir el riesgo de omaveloxolona en lactantes.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del lactante, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir omaveloxolona y los posibles efectos adversos que omaveloxolona o la enfermedad subyacente de la madre puedan tener sobre el niño lactante.

Omaveloxolona está presente en la leche de ratas lactantes y produjo efectos relacionados con el tratamiento en las crías (ver sección 5.3).

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos de Skyclarys en la fertilidad humana. Los datos en animales no indicaron alteraciones de la fertilidad de los progenitores machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de omaveloxolona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga después de la administración de omaveloxolona (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Skyclarys son ALT elevada y cefalea (37,3 % cada una); peso disminuido (34,0 %); náuseas (33,3 %); AST elevada y fatiga (21,6 % cada una); diarrea (19,6 %); dolor orofaríngeo (17,6 %); vómitos (15,7 %), dolor de espalda, espasmos musculares y gripe (13,7 % cada uno); y apetito disminuido (11,8 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 51 pacientes tratados con Skyclarys 150 mg/día durante 48 semanas (mediana de exposición 0,92 años-paciente) se describen en la Tabla 2 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas seleccionadas se describen con más detalle en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Muy frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluidas urticaria y erupción[a]	Muy frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuentes
	Hipertrigliceridemia	Frecuentes
	Lipoproteína de muy baja densidad elevada	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada	Muy frecuentes
	AST elevada	Muy frecuentes
	GGT aumentada	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Muy frecuentes
	Espasmos musculares	Muy frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dismenorrea	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	PNB aumentado[b]	Frecuentes
	Peso disminuido[c]	Muy frecuentes

[a] Se han notificado casos en el ámbito poscomercialización con una frecuencia desconocida.
[b] Según las evaluaciones de laboratorio con valores >200 pg/ml.
[c] Según el peso determinado en el centro de salud con una pérdida de peso durante el tratamiento ≥5 %.
ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; PNB = péptido natriurético tipo B; GGT = gamma glutamiltransferasa.

El perfil de seguridad observado en el estudio de extensión abierto fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales
Entre los pacientes tratados con Skyclarys en el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se produjeron náuseas en el 33,3 % de los pacientes, diarrea en el 19,6 % de los pacientes, vómitos en el 15,7 % de los pacientes, dolor en la zona superior del abdomen en el 9,8 % de los pacientes y dolor abdominal en el 7,8 % de los pacientes. Todos los acontecimientos se evaluaron como leves o moderados en cuanto a intensidad, y el 75,8 % de los acontecimientos se produjeron en las primeras 12 semanas de tratamiento.

Aumentos de las aminotransferasas
Entre los pacientes tratados con Skyclarys en el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, las reacciones adversas de aumentos de las aminotransferasas incluyeron: ALT elevada en el 37,3 % de los pacientes, AST elevada en el 21,6 % de los pacientes y gamma glutamiltransferasa (GGT) aumentada en el 5,9 % de los pacientes. Las interrupciones del tratamiento por los aumentos de las aminotransferasas se produjeron en el 11,8 % de todos los pacientes tratados con Skyclarys. Se interrumpió el tratamiento de un paciente (2 %) por un aumento de las aminotransferasas de acuerdo con el protocolo.

En los pacientes tratados con Skyclarys, la incidencia de aumentos de ALT o AST ≥3 × el LSN durante el tratamiento fue del 29,4 %, y el 15,7 % presentó aumentos ≥5 × el LSN. En general, los aumentos ≥3 × el LSN fueron transitorios y reversibles, y el 80 % de estos pacientes presentó niveles máximos en las primeras 12 semanas de tratamiento. Ninguno de estos pacientes tenía niveles de ALT o AST ≥3 × el LSN en la visita de retirada del estudio. Los valores medios disminuyeron en general hacia el valor basal con la continuación del tratamiento o tras la interrupción del mismo. Ningún paciente presentó un aumento simultáneo de la bilirrubina total >1,5 × el LSN.

Aumento del PNB
En el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se observaron aumentos del PNB en las evaluaciones de laboratorio en los pacientes tratados con Skyclarys. Los valores medios del PNB estaban elevados en la semana 4 y se mantuvieron elevados hasta la semana 48, con picos de aumento medio en la semana 24. Los valores medios del PNB se mantuvieron por debajo del LSN (<100 pg/ml). El 13,7 % de los pacientes tratados con Skyclarys presentaron un aumento del PNB con respecto al valor basal y un PNB por encima del LSN (100 pg/ml), en comparación con el 3,8 % de los pacientes que recibieron placebo; el 3,9 % de los pacientes presentaron valores del PNB superiores a 200 pg/ml durante el tratamiento. No se produjeron interrupciones debido al aumento del PNB.

Alteraciones lipídicas
Entre los pacientes tratados con Skyclarys en el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se notificó hipertrigliceridemia en el 3,9 % de los pacientes, lipoproteína de muy baja densidad elevada en el 3,9 % de los pacientes e hipercolesterolemia en el 2,0 % de los pacientes. En la semana 48, en el grupo de tratamiento con Skyclarys, la media de LDL aumentó aproximadamente 25 mg/dl y la media de HDL disminuyó aproximadamente 5 mg/dl. Tras la retirada de Skyclarys, los niveles medios de LDL y HDL volvieron a los valores basales.

Peso disminuido
En el ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se notificó una disminución del peso en el 2,0 % de los pacientes tratados con Skyclarys y en el 1,9 % de los pacientes tratados con placebo. No se notificaron reacciones adversas graves ni interrupciones debidas al apetito disminuido o a la disminución del peso en ninguno de los grupos de tratamiento.

Se observó una disminución del peso corporal después de la semana 24. La disminución media del peso en relación con el valor basal fue de 1,35 kg (desviación estándar [DE] 3,585 kg) en el grupo de Skyclarys y el aumento medio del peso en relación con el valor basal fue de 1,17 kg (DE 4,108 kg) en el grupo de placebo tras 48 semanas de tratamiento. Entre todos los pacientes con un IMC basal <25 kg/m^2 en ambos grupos de tratamiento (Skyclarys, n = 37; placebo, n = 37), se observó una

pérdida de peso de al menos el 5 % con respecto al valor basal en el 32,4 % de los pacientes tratados con Skyclarys frente al 2,7 % de los tratados con placebo.

Población pediátrica

En función de la evaluación de Skyclarys en los ensayos aleatorizados y controlados con placebo, el perfil de seguridad de Skyclarys en los pacientes pediátricos de 16 a menos de 18 años de edad (n = 24) fue coherente con el perfil de seguridad en los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para Skyclarys. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente y administrarle un tratamiento de apoyo adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX25

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el que omaveloxolona ejerce su efecto terapéutico en pacientes con ataxia de Friedreich. Se ha demostrado que omaveloxolona activa la vía del factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al factor 2 (Nrf2) *in vitro* e *in vivo* en animales y en humanos. La vía Nrf2 interviene en la respuesta celular al estrés oxidativo. Existen evidencias importantes de que los niveles y la actividad de Nrf2 están suprimidos en las células de pacientes con ataxia de Friedreich.

Efectos farmacodinámicos

Omaveloxolona se une a la proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch (Keap1), una proteína que regula la actividad de Nrf2. La unión a Keap1 permite la translocación nuclear de Nrf2 y la transcripción de sus genes diana. En fibroblastos aislados de pacientes con ataxia de Friedreich, se demostró que omaveloxolona restablecía los niveles de la proteína Nrf2 y aumentaba su actividad. También se demostró que omaveloxolona rescataba la disfunción mitocondrial y restablecía el equilibrio redox en estas células, así como en las neuronas de modelos de ratón de ataxia de Friedreich. Se observó evidencia de actividad farmacodinámica en los pacientes tratados con omaveloxolona, con cambios dependientes de la dosis en los productos de los genes diana de Nrf2, la ferritina sérica y la GGT, en el intervalo de dosis de 20 mg a 300 mg. Los pacientes que recibieron 160 mg de omaveloxolona mostraron en general el mayor aumento de estos marcadores séricos con respecto al valor basal.

Efecto de omaveloxolona en el intervalo QT

En un estudio del intervalo QTc aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo, cruzado de 3 vías en sujetos sanos, omaveloxolona y sus metabolitos principales (M17 y M22) solos o combinados no produjeron una prolongación del intervalo QTc clínicamente significativa, ya que el límite superior de la estimación del IC del 90 % bilateral estaba por debajo del umbral regulatorio de

preocupación de 10 ms. La $C_{máx}$ media de omaveloxolona de 319,4 ng/ml en el estudio fue 4,5 veces la $C_{máx}$ media en estado estacionario prevista (71,5 ng/ml) en pacientes con ataxia de Friedreich y cubre el peor escenario de exposición clínica de un aumento de 4,5 veces la $C_{máx}$ si se administra omaveloxolona con alimentos.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Skyclarys como tratamiento de la ataxia de Friedreich en dos partes de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) y una extensión abierta del estudio 1.

Estudio 1 parte 2

El estudio 1 parte 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de Skyclarys en pacientes con ataxia de Friedreich durante 48 semanas de tratamiento. Un total de 103 pacientes, incluidos 24 adolescentes, fueron aleatorizados (1:1) a Skyclarys 150 mg/día (n = 51) o a placebo (n = 52). Los pacientes fueron excluidos del estudio 1 si tenían niveles de PNB >200 pg/ml antes de entrar en el estudio, o antecedentes de cardiopatía izquierda clínicamente significativa y/o enfermedad cardiaca clínicamente significativa, con la excepción de cardiomiopatía de leve a moderada asociada a la ataxia de Friedreich. Además, los pacientes fueron excluidos del estudio 1 si tenían antecedentes de enfermedad hepática clínicamente significativa (p. ej., fibrosis, cirrosis, hepatitis) o desviaciones clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio en la selección, incluida la ALT y/o la AST >1,5 veces el LSN, la bilirrubina >1,2 veces el LSN, la fosfatasa alcalina >2 veces el LSN o la albúmina <límite inferior de la normalidad (LIN). La aleatorización se estratificó según el estado de pie cavo. La población de pie cavo se definió como aquella que tenía una pérdida de apoyo lateral y se determinó si se podía ver la luz de una linterna bajo el arco del paciente cuando estaba descalzo y soportaba peso. La variable primaria de eficacia fue el cambio en la puntuación de la escala de evaluación de la ataxia de Friedreich modificada (mFARS, por sus siglas en inglés) en comparación con placebo en la semana 48 para los pacientes sin pie cavo (es decir, el conjunto de análisis completo; n = 82). La mFARS es una herramienta de evaluación clínica para valorar la funcionalidad del paciente, que consta de 4 dominios para evaluar la función bulbar, la coordinación de los miembros superiores, la coordinación de los miembros inferiores y la estabilidad vertical. La mFARS tiene una puntuación máxima de 99, donde una puntuación más baja en la mFARS significa un menor deterioro físico. En el conjunto de análisis completo, el 53,7 % eran varones. La media de edad al inicio del ensayo era de 23,9 años y la media de edad de inicio de la ataxia de Friedreich era de 15,5 años. Las puntuaciones basales de la mFARS y la escala de Actividades de la Vida Diaria en la ataxia de Friedreich (FA-ADL, por sus siglas en inglés) fueron de 39,83 y 10,29 puntos, respectivamente. La longitud de repetición GAA1 media era de 714,8. Al inicio del ensayo, el 92,7 % de los pacientes eran pacientes deambulantes, el 37,8 % tenía antecedentes de cardiomiopatía y el 2,4 % tenía antecedentes de diabetes mellitus.

El tratamiento con Skyclarys mejoró significativamente las puntuaciones de la mFARS, con una diferencia media de mínimos cuadrados de −2,41 (error estándar 0,955) en relación con placebo (p = 0,0138) (Tabla 3). Todos los componentes de evaluación de la mFARS, incluida la capacidad para tragar (bulbar), la coordinación de los miembros superiores, la coordinación de los miembros inferiores y la estabilidad vertical, favorecieron a Skyclarys frente a placebo.

Tabla 3 Estudio 1 parte 2: resultados de la mFARS (conjunto de análisis completo)

	Skyclarys (N = 40)	**Placebo (N = 42)**
Total mFARS		
Basal		
n	40	42
Media (desviación estándar [DE])	40,95 (10,394)	38,78 (11,025)
Semana 48		
n	34	41
Media (DE)	39,17 (10,019)	39,54 (11,568)

	Skyclarys (N = 40)	Placebo (N = 42)
Cambio con respecto al valor basal en la semana 48		
Media de MC (error estándar [EE])	–1,56 (0,689)	0,85 (0,640)
Diferencia de la media de MC (EE)	–2,41 (0,955)	-
Valor p frente a placebo	0,0138	

Abreviaturas: MC = mínimos cuadrados; mFARS = escala de calificación de la ataxia de Friedreich modificada.
Nota: las puntuaciones de la mFARS pueden abarcar de 0 a 99 puntos. Dentro de cada apartado de la mFARS, la puntuación mínima es 0. La puntuación máxima para cada apartado es la siguiente: 11 puntos para función bulbar, 36 puntos para coordinación de miembros superiores, 16 puntos para coordinación de miembros inferiores y 36 puntos para estabilidad vertical.

En toda la población aleatorizada (n = 103), que incluyó a todos los pacientes independientemente del estado del pie cavo, Skyclarys mejoró las puntuaciones de mFARS en relación con placebo, con una diferencia media de mínimos cuadrados de –1,94 (error estándar 0,894) (p nominal = 0,0331).

En los análisis exploratorios por subgrupos, las estimaciones puntuales de los cambios en la mFARS favorecieron de forma consistente a Skyclarys frente a placebo en los subgrupos en función de la edad basal, el estado de deambulación y la longitud de repetición GAA1 (Tabla 4).

Tabla 4 Estudio 1 parte 2: Cambio en la mFARS en la semana 48 (conjunto de análisis completo)

Subgrupo	Diferencia de la media de Mínimos Cuadrados (IC del 95 %)	Valor p
Edad		
<18 años (n = 20)	–4,21 (–8,48; 0,06)	0,0532
≥18 años (n = 62)	–1,59 (–3,77; 0,58)	0,1486
Longitud de repetición GAA1 ≥675		
Sí (n = 39)	–4,27 (–6,96; –1,58)	0,0024
No (n = 28)	–1,95 (–5,20; 1,29)	0,2325
Estado de deambulación		
No deambulante (n = 6)	–4,57 (–11,41; 2,27)	0,1864
Deambulante (n = 76)	–2,20 (–4,22; –0,18)	0,0336

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; longitud de repetición GAA1 = longitud de las repeticiones de trinucleótidos en el alelo GAA1 compuesto por 1 guanina y 2 adeninas; mFARS = escala de calificación de la ataxia de Friedreich modificada.
[a] La diferencia de la media de mínimos cuadrados es Skyclarys – placebo.

Aunque el estudio 1 carecía de la potencia necesaria para detectar diferencias en las variables secundarias clave, la impresión global del cambio percibida por el paciente (PGIC, por sus siglas en inglés) y la impresión clínica global del cambio (CGIC, por sus siglas en inglés), las puntuaciones PGIC y CGIC en la semana 48 mejoraron numéricamente en los pacientes tratados con Skyclarys en comparación con placebo en la población del análisis principal (diferencia media de mínimos cuadrados [MC] en PGIC = –0,43, diferencia media de MC en CGIC = –0,13). Además, el tratamiento de los pacientes con Skyclarys mejoró numéricamente las puntuaciones de la ataxia de Friedreich (AF) en las actividades de la vida diaria en relación con placebo, con una diferencia media de MC de –1,30 puntos (error estándar = 0,629).

Estudio 2

Se llevó a cabo un estudio de extensión abierto con omaveloxolona para evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo. Se incluyó a los pacientes elegibles que habían completado el estudio 1 o estudio de determinación de dosis, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ataxia de Friedreich, independientemente del tratamiento previo asignado. En total, se incluyó a 149 pacientes, a los que se realizó un seguimiento de hasta 360 semanas (aproximadamente 6,9 años), y la mayoría permaneció en el estudio durante al menos 240 semanas (aproximadamente 4,6 años).

En un análisis de emparejamiento por puntuación de propensión *post hoc* del tratamiento abierto a largo plazo con Skyclarys, los pacientes tratados con Skyclarys presentaron puntuaciones más bajas en la mFARS hasta los 4,6 años, en comparación con un grupo de historia natural emparejado. Este análisis exploratorio se debe interpretar con cautela dadas las limitaciones de los datos recogidos fuera de un estudio controlado, los cuales pueden estar sujetos a factores de confusión.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Skyclarys en el grupo de la población pediátrica de 2 años a menos de 16 años de edad en el tratamiento de la ataxia de Friedreich (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Omaveloxolona se absorbió tras la administración oral en sujetos sanos en ayunas, observándose normalmente concentraciones plasmáticas máximas entre 7 y 14 horas después de la dosis. Los pacientes con ataxia de Friedreich mostraron una absorción de omaveloxolona 2,3 veces más rápida que los sujetos sanos en ayunas.

La administración junto con una comida rica en grasas produjo un pequeño aumento (1,15 veces) del área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo desde el momento 0 extrapolado hasta el infinito ($AUC_{0\text{-}inf}$), pero produjo un aumento de 4,5 veces en la $C_{máx}$ en comparación con las condiciones de ayuno. Se recomienda tomar Skyclarys sin alimentos.

La $C_{máx}$ y el $AUC_{0\text{-}inf}$ de omaveloxolona fueron similares cuando el contenido de la cápsula se espolvoreó en compota de manzana o cuando se administró como cápsulas intactas. La mediana del tiempo para alcanzar la $C_{máx}$ ($t_{máx}$) de omaveloxolona se redujo de aproximadamente de 10 horas a 6 horas cuando se espolvoreó en compota de manzana (ver sección 4.2).

La biodisponibilidad absoluta o relativa de omaveloxolona no se ha determinado.

Linealidad/No linealidad

La exposición plasmática total de omaveloxolona (AUC) aumentó de forma dependiente y proporcional a la dosis, pero la $C_{máx}$ aumentó de forma menos proporcional a la dosis en sujetos sanos en ayunas.

Distribución

Omaveloxolona se une en un 97 % a las proteínas en el plasma humano. Omaveloxolona muestra una permeabilidad de membrana de baja a moderada. El volumen de distribución aparente medio es de 7361 litros (105 l/kg).

Distribución en la leche materna

Se estudió la distribución de omaveloxolona en la leche materna humana en un grupo de 12 mujeres sanas en periodo de lactancia tras la administración oral de una dosis única de 150 mg. Los resultados indican que los niños alimentados con leche materna pueden estar expuestos a una pequeña fracción de la dosis del adulto, con una media geométrica de dosis diaria para el lactante de 0,0076 mg/kg/día, lo que da lugar a una media geométrica de dosis relativa para el lactante del 0,37 %.

La lactancia no alteró el perfil farmacocinético de omaveloxolona en las mujeres en periodo de lactancia. La unión a proteínas plasmáticas de omaveloxolona en esta población fue del 98,4 %.

Biotransformación

Tras una dosis oral única de [^{14}C]-omaveloxolona administrada a sujetos varones sanos, se observó que omaveloxolona se eliminaba por metabolismo a través de CYP3A4 en una serie de 30 metabolitos, de los cuales se cuantificaron e identificaron 7 metabolitos. Los metabolitos M22 y M17 fueron los principales metabolitos plasmáticos y representaron el 18,6 % y el 10,9 %, respectivamente, de la radiactividad plasmática total. Los demás metabolitos eran de menor importancia, representando cada uno de ellos menos del 10 % de la exposición total de radiactividad plasmática. Ninguno de los metabolitos tiene actividad farmacológica significativa.

Eliminación

Tras una dosis oral única de omaveloxolona radiomarcada administrada a sujetos varones sanos, se recuperó aproximadamente el 92,5 % de la radiactividad administrada en un periodo de recogida de 528 horas: el 92,4 % a través de las heces y el 0,1 % a través de la orina. La mayor parte (90,7 %) de la dosis administrada se recuperó en las heces en las 96 horas siguientes a la administración.

El aclaramiento plasmático aparente medio de omaveloxolona es de 109 l/h y la semivida plasmática terminal aparente media es de 58 horas (32-94 horas).

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Efecto de la edad, el sexo y el peso corporal en la farmacocinética de omaveloxolona
Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que no existe un efecto clínicamente significativo de la edad (16-71 años), el sexo o el peso corporal en la farmacocinética de omaveloxolona y no es necesario ajustar la dosis en función de estos factores.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional confirmó que los valores de filtrado glomerular estimado ≥63 ml/min/1,73 m^2 no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de omaveloxolona. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal moderada o grave en la farmacocinética de omaveloxolona.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh clases B y C), se redujo el aclaramiento de omaveloxolona, lo que dio lugar a una mayor exposición plasmática de omaveloxolona. Los sujetos con insuficiencia hepática moderada presentaron un aumento de hasta el 65 % en el AUC y un aumento del 83 % en la $C_{máx}$ en comparación con los sujetos con función hepática normal. En los sujetos con insuficiencia hepática grave, el AUC de omaveloxolona aumentó un 117 % en comparación con los sujetos con función hepática normal. Sin embargo, los datos en sujetos con insuficiencia hepática grave son limitados. En los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), no hubo cambios en el AUC y solo se observó un aumento del 29 % en la $C_{máx}$. La dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática se describe en la sección 4.2.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y el potencial genotóxico.

Toxicidad a dosis repetidas

En ratas, la administración de omaveloxolona se asoció a lesiones renales irreversibles (degeneración/regeneración tubular renal multifocal acompañada de proteinuria) a niveles de dosis clínicamente relevantes en ratas tras 28 días de exposición oral diaria hasta 6 meses. Además, se

observó hiperplasia reversible del tracto gastrointestinal (anteestómago, esófago, laringe) en ratas y monos tras 28 días de administración, hasta 6 o 9 meses en ratas y monos, respectivamente. En una rata macho del grupo de dosis alta, tras 6 meses de administración, se asoció la hiperplasia epitelial escamosa a un carcinoma de células escamosas que afectaba al estómago no glandular y glandular.

Genotoxicidad

En función de un panel de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*, omaveloxolona se considera de bajo potencial genotóxico.

Carcinogenicidad

Omaveloxolona no fue carcinogénica en un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2 macho y hembra con dosis equivalentes a 14,6 y 54,5 veces la exposición sistémica basada en el AUC en seres humanos que reciben la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Un estudio de carcinogenicidad a largo plazo de omaveloxolona de 85 y 87 semanas de duración realizado en ratas hembra y macho reveló hallazgos neoplásicos en el hígado (conductos biliares: colangioma y colangiocarcinoma), glándula mamaria (adenocarcinoma y sarcoma), testículos (adenoma de células de Leydig) y recto (papilomas de células escamosas) a niveles de dosis ≥1 mg/kg, lo que corresponde a un nivel de exposición inferior a 1 vez la exposición plasmática clínica con la DMRH. Actualmente se desconoce la relevancia para el ser humano.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

Omaveloxolona, administrada a dosis orales de 1, 3 y 10 mg/kg/día a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento y a lo largo de todo el periodo de apareamiento, y a ratas hembra desde 14 días antes del apareamiento, a lo largo de todo el apareamiento y hasta el día 7 de gestación, no alteró la fertilidad de los machos ni las hembras. Sin embargo, se produjeron pérdidas embrionarias antes y después de la implantación, reabsorciones y una disminución del número de embriones viables a la dosis correspondiente a aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en función de la exposición sistémica. No se produjeron efectos en la pérdida antes y después de la implantación a dosis de aproximadamente 2 veces la DMRH en función de la exposición sistémica.

Desarrollo embriofetal

En un estudio de toxicidad embriofetal en ratas, no se detectó toxicidad materna ni anomalías embriofetales en ratas a una dosis oral correspondiente a aproximadamente 6 veces la DMRH en función de la exposición sistémica. Sin embargo, en las ratas se observaron pérdidas posimplantación, reabsorciones, así como disminuciones del número de fetos viables, del tamaño de la camada y del peso corporal fetal a dosis que alcanzaron niveles de exposición 19 veces superiores a la DMRH. La evaluación embriofetal en conejos demostró toxicidad materna asociada a partos prematuros e interrupciones de la gestación, así como bajo peso corporal fetal a un nivel de dosis correspondiente a exposiciones inferiores (0,7 veces) a las de la DMRH; sin embargo, en el mismo estudio, no se observaron malformaciones fetales a aproximadamente 1,4 veces la DMRH en función de la exposición sistémica.

Desarrollo prenatal y posnatal

En una evaluación prenatal y posnatal en ratas, la administración de omaveloxolona durante el periodo de organogénesis hasta la lactancia a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg/día se asoció a un mayor porcentaje de camadas con crías nacidas muertas, una menor supervivencia de las crías de primera generación y una disminución del peso corporal medio de las crías. Se observó una disminución de la función reproductora (reducción del número medio de cuerpos lúteos y de lugares de implantación) en las hembras F1 y un retraso de la maduración sexual en los machos F1 a un nivel de dosis de aproximadamente 6 veces la DMRH en función de la exposición sistémica. No se observaron reacciones adversas a una dosis de aproximadamente 2 veces la DMRH en función de la exposición

sistémica. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas de omaveloxolona en las crías, debido a la excreción de omaveloxolona en la leche. Los efectos se relacionaron directamente con la exposición a omaveloxolona.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Azul brillante FCF (E-133)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

Tinta de impresión
Goma laca (E-904)
Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad con cierre de polipropileno, sellados con lámina de aluminio por inducción y a prueba de niños.

Tamaño de envase de 90 cápsulas.
Tamaño de envase de 270 (3 envases de 90) cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1786/001
EU/1/23/1786/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/febrero/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED
United Drug House
Magna Drive
Magna Business Park
Citywest Road
Dublin 24
D24 XKE5
Irlanda

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp,
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PRESENTACIÓN INDIVIDUAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Skyclarys 50 mg cápsulas duras
omaveloxolona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de omaveloxolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1786/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR ENVASE DE 3 FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Skyclarys 50 mg cápsulas duras
omaveloxolona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de omaveloxolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

270 (3 envases de 90) cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1786/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Skyclarys 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO PARA TODAS LAS PRESENTACIONES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Skyclarys 50 mg cápsulas duras
omaveloxolona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de omaveloxolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1786/001
EU/1/23/1786/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Skyclarys 50 mg cápsulas duras
omaveloxolona

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Skyclarys y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Skyclarys
3. Cómo tomar Skyclarys
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Skyclarys
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Skyclarys y para qué se utiliza

Qué es Skyclarys
Skyclarys contiene el principio activo omaveloxolona, que activa una proteína específica, la Nrf2, en su organismo.

Para qué se utiliza Skyclarys
Skyclarys se utiliza para tratar a adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad que padecen ataxia de Friedreich, un trastorno neurodegenerativo del movimiento. La ataxia de Friedreich es una enfermedad hereditaria rara que provoca daños progresivos en el sistema nervioso y problemas de movimiento.

Cómo actúa Skyclarys
La proteína Nrf2 de su organismo desempeña un papel clave en el control del estrés oxidativo (un trastorno que puede dañar las células del organismo) y tiene una función protectora frente a las enfermedades neurodegenerativas. En los pacientes con ataxia de Friedreich, la actividad de Nrf2 está reducida. Skyclarys activa la Nrf2 para que pueda controlar el estrés oxidativo.

En un ensayo clínico, los pacientes tratados con Skyclarys obtuvieron mejores resultados en las pruebas de la función neurológica que los pacientes tratados con una sustancia inactiva.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Skyclarys

No tome Skyclarys si es alérgico a omaveloxolona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Skyclarys:
- si tiene problemas de hígado, su médico puede decidir cambiar la dosis o no iniciar el tratamiento con Skyclarys;
- informe a su médico sobre todos los medicamentos que esté tomando antes de empezar a tomar Skyclarys.

Su médico comprobará cómo le funciona el hígado y su nivel de colesterol antes de que empiece a tomar Skyclarys. Su médico también comprobará su nivel de PNB (péptido natriurético tipo B, un análisis de sangre para detectar problemas de corazón) antes de que empiece a tomar Skyclarys.

Consulte a su médico mientras toma Skyclarys
Póngase en contacto con su médico inmediatamente si tiene un aumento repentino de peso, hinchazón de piernas, tobillos o pies, o dificultad para respirar, que pueden ser signos o síntomas de problemas de corazón mientras toma Skyclarys. Su médico decidirá sobre el tratamiento y si debe continuar tomando Skyclarys.

Consulte a su médico si presenta alguna reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica o de tipo alérgico que puede incluir erupción con picazón y erupción cutánea).

Su médico le realizará análisis de sangre mientras esté tomando Skyclarys. Esto incluirá análisis de sangre para ver cómo le funciona el hígado mientras toma Skyclarys. Su médico decidirá si debe suspender el tratamiento con Skyclarys si aparecen problemas hepáticos. Otros análisis de sangre que le realizará su médico comprobarán el colesterol y el PNB después de que empiece a tomar Skyclarys.

Informe a su médico si presenta una pérdida de peso con Skyclarys.

Niños y adolescentes
No administre Skyclarys a niños y adolescentes menores de 16 años de edad porque aún no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Otros medicamentos y Skyclarys
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Skyclarys. Además, Skyclarys puede afectar al funcionamiento de algunos medicamentos.

Ciertos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de Skyclarys al aumentar los niveles de Skyclarys en la sangre. Algunos de estos medicamentos incluyen:
- itraconazol, fluconazol o ketoconazol (medicamentos antifúngicos utilizados para tratar diversas infecciones fúngicas);
- ciclosporina (medicamento utilizado tras un trasplante de órganos);
- ciprofloxacino o claritromicina (antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas);
- fluvoxamina (un antidepresivo conocido como inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [ISRS]).

Si su médico le receta uno de estos medicamentos, le puede reducir la dosis de Skyclarys para evitar efectos adversos al tomar ambos medicamentos al mismo tiempo.

Ciertos medicamentos pueden reducir la eficacia de Skyclarys al disminuir la cantidad de Skyclarys en la sangre. Algunos de estos medicamentos incluyen:
- hierba de San Juan (un remedio a base de plantas utilizado para la depresión leve);
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis);
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (utilizados para tratar la epilepsia);
- efavirenz (medicamento utilizado para el VIH).

Skyclarys puede reducir la eficacia de otros medicamentos al disminuir la cantidad de dichos medicamentos en la sangre. Algunos de estos medicamentos incluyen:
- midazolam (utilizado como sedante y para tratar la agitación grave);
- repaglinida (medicamento para controlar la diabetes de tipo II);
- rosuvastatina (una estatina utilizada para reducir los lípidos nocivos);
- anticonceptivos hormonales (un tipo de anticonceptivo que utiliza hormonas para prevenir el embarazo, como la píldora, el parche o el anillo);
- omeprazol (medicamento para tratar el ardor de estómago y la indigestión).

Consulte a su médico si está tomando algún medicamento, en particular los mencionados anteriormente, ya que pueden afectar a la forma en que Skyclarys u otros medicamentos actúan.

Uso de Skyclarys con alimentos y bebidas
Evite comer pomelo o beber zumo de pomelo mientras tome Skyclarys.

Embarazo
No debe tomar Skyclarys si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está en tratamiento con Skyclarys.

Anticonceptivos
El uso de Skyclarys puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Debe utilizar un método anticonceptivo diferente, como un DIU (dispositivo intrauterino) no hormonal o anticonceptivos de barrera como los preservativos. Debe utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Skyclarys y durante 28 días tras la interrupción del tratamiento con Skyclarys. Consulte a su médico sobre el método anticonceptivo más adecuado para usted.

Lactancia
Skyclarys se excreta en la leche materna. Debe consultar con su médico los riesgos y beneficios de tomar Skyclarys durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Algunos pacientes pueden sentirse cansados después de tomar este medicamento. Si se siente cansado después de tomar Skyclarys, evite conducir y utilizar máquinas.

Skyclarys contiene una cantidad insignificante de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Skyclarys

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 150 mg (3 cápsulas) una vez al día.

Toma de Skyclarys
- Tome las cápsulas con el estómago vacío al menos una hora antes o dos horas después de comer.
- Tome las cápsulas aproximadamente a la misma hora del día.
- Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua.
- Si no puede tragar las cápsulas enteras, ábralas y espolvoree todo el contenido en 2 cucharadas de compota de manzana. Debe ingerir toda la mezcla de compota de manzana y medicamento inmediatamente después de hacerla. No guarde la mezcla de compota de manzana y medicamento para un uso futuro.

Si tiene problemas de hígado, su médico puede decidir cambiar la dosis o no iniciar el tratamiento con Skyclarys.

Algunos medicamentos pueden causar efectos adversos si se toman al mismo tiempo que Skyclarys. Si su médico le receta uno de estos medicamentos mientras está tomando Skyclarys, su médico puede reducirle la dosis de Skyclarys para evitar efectos adversos al tomar ambos medicamentos al mismo tiempo.

Si vomita después de tomar su dosis habitual, **no** tome más cápsulas para compensar. Tome las cápsulas de la forma habitual al día siguiente.

Si toma más Skyclarys del que debe
Si toma más Skyclarys del que le ha recetado su médico, consulte a su médico inmediatamente. Lleve este prospecto con usted.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04 20 indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Skyclarys
Si se olvida una dosis de Skyclarys, tome la siguiente dosis de la forma habitual al día siguiente. **No** tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Skyclarys
No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

<u>Algunos efectos adversos de Skyclarys podrían ser o llegar a ser graves</u>

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos efectos adversos.
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- problemas digestivos. Puede tener síntomas como
  - náuseas (sensación de malestar o ganas de vomitar)
  - diarrea
  - vómitos
  - dolor de estómago
  - pérdida de peso

Si presenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico.

En función de sus análisis de sangre, su médico puede decirle que tiene:
- las enzimas hepáticas altas en la sangre (muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- el nivel del PNB elevado (un marcador de problemas del corazón); (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- cambios en el colesterol y los triglicéridos en la sangre (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Su médico decidirá sobre el tratamiento y si debe continuar tomando Skyclarys.

Otros posibles efectos adversos de Skyclarys
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- dolor de cabeza
- cansancio
- dolor de garganta
- dolor de espalda
- espasmos musculares
- gripe
- apetito disminuido
- hipersensibilidad (una reacción alérgica o de tipo alérgico que puede incluir erupción con picazón y erupción cutánea)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- infección del tracto urinario (infección de las estructuras que transportan la orina, ITU)
- dolores menstruales en las mujeres (calambres menstruales)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Skyclarys

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Si la cápsula se abre y se mezcla con compota de manzana, debe ingerir toda la mezcla de compota de manzana y medicamento inmediatamente después de hacerla. Ver sección 3, Toma de Skyclarys.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación indebida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Skyclarys
- El principio activo es omaveloxolona.
- Cada cápsula contiene 50 mg de omaveloxolona.
- Los demás componentes son:
  Contenido de la cápsula: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.
  Cubierta de la cápsula: hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), azul brillante FCF (E-133) y óxido de hierro amarillo (E-172).
  Tinta de impresión: goma laca (E-904) y dióxido de titanio (E-171).

Aspecto del producto y contenido del envase
Las cápsulas duras de Skyclarys 50 mg están formadas por un cuerpo opaco de color verde claro con la inscripción “RTA 408” en tinta blanca y una tapa de color azul con la inscripción “50” en tinta blanca.

Skyclarys 50 mg se presenta en envases de 90 cápsulas duras y en envases de 3 frascos de 90 cápsulas duras cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

Responsable(s) de la fabricación
BIOGEN DISTRIBUTION SERVICES LIMITED
United Drug House
Magna Drive
Magna Business Park
Citywest Road
Dublin 24
D24 XKE5
Irlanda

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp,
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.